

Alfasinucleinopatías y Tauopatías: Una aproximación molecular a la clasificación de las enfermedades neurodegenerativas.

Enrique Aguilar y Carlos Juri

Departamento de Neurología

Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas son un gran grupo de condiciones caracterizadas por la muerte neuronal progresiva de diversas estirpes neuronales, asociadas o no a la presencia de acúmulos intra o extracelulares de material de depósito, habitualmente de degradación celular. No obstante, estas enfermedades varían en su presentación clínica, así como en las características neuropatológicas y genéticas asociadas (1). Se han realizado diversos esfuerzos por clasificar estas enfermedades, habitualmente sustentados en características clínicas o en biomarcadores de uso universal. Sin embargo, la mayoría de dichos esfuerzos han sido incapaces de dar respuesta eficiente a la gran variabilidad observada. El advenimiento de técnicas de genética molecular y la mejoría en

las técnicas neuropatológicas ha permitido en las últimas décadas aproximarse a una clasificación molecular de algunas de estas enfermedades, lo que ha generado una mejor comprensión de los mecanismos patogénicos involucrados, como también ha demostrado que los límites de estas enfermedades son distintos a los establecidos en base a los criterios anatomopatológicos clásicos, con las consecuencias asociadas en cuanto a las aproximaciones diagnósticas y terapéuticas que de ello derivan (2). Uno de tales esfuerzos ha pretendido clasificar a un grupo de enfermedades neurodegenerativas sobre la base de la presencia de acúmulos anormales de las proteínas tau y de la proteína alfa sinucleína detectadas en los estudios neuropatológicos de pacientes que clínicamente presentan fundamentalmente deterioro cognitivo,

trastorno conductual o parkinsonismo en distintas combinaciones en el curso de una enfermedad neurodegenerativa.

En el presente artículo revisamos los fundamentos de esta clasificación, las características clínicas, neuropatológicas y genéticas de los principales representantes de estos grupos de enfermedades y analizamos las fortalezas y debilidades de esta clasificación.

Alfasinucleinopatías

Alfa sinucleína es una proteína presináptica cuyo papel fisiológico es indeterminado y se piensa que esta involucrada en procesos de plasticidad sináptica. Pertenece a una familia de proteínas compuesta por tres miembros: α , β y γ sinucleína; abundan en tejido encefálico entre las cuales solo α sinucleína se relaciona a inclusiones filamentosas. Los cambios conformacionales y bioquímicos que sufre esta proteína determinan inclusiones citoplasmáticas que caracterizan a diversos trastornos neurodegenerativos entre los que se incluyen EP, DCL y AMS agrupándose bajo el término sinucleinopatías y que discutiremos a continuación (3).

Epidemiología

Enfermedad de Parkinson (EP):

Corresponde a uno de los trastornos neurodegenerativos más comunes, afectando al 2-3% de la población > 65 años de edad, con cifras de incidencia variables entre los diversos estudios de 5-20/100000 habitantes al año, explicándose esta diferencia por la distinta proporción de edades en las poblaciones estudiadas ya que la EP es un evento raro antes de los 50 años (3,4). Esta diferencia de valores es aún más notoria en estudios de prevalencia con cifras entre 100-200/100000 observándose una discreta predominancia en los hombres con una razón 1.1/1 con una edad de inicio a los 64 años y una duración de enfermedad de 9 años en promedio. Muchos factores han sido relacionados con aumento de riesgo de la enfermedad entre los que se incluyen genéticos, demográficos como ruralidad, ambientales (contacto con productos tóxicos o pesticidas) y factores relacionados con la edad, siendo este último el más ampliamente demostrado (5).

Demencia por cuerpos de Lewy (DCL):

Constituye la segunda mayor causa de demencia degenerativa después de la EA, dando cuenta del 15-25% de los casos. Pocos estudios epidemiológicos

en DCL se han realizado, encontrándose una incidencia en la práctica clínica de la DCL de 26/100.000 casos anuales con una predominancia masculina 1.5/1, edad de inicio entre los 60-68 años y 6-7 años de duración en promedio (5,6).

Atrofia multisistémica (AMS): Con mucha menor frecuencia se presenta la AMS con cifras de incidencia bruta de 0.6/100000 habitantes al año alcanzando cifras de 3/100000 habitantes al año cuando se analiza en población mayor de 50 años. Estimaciones de prevalencia varían entre 1.9-4.9/100000 afectando por igual a hombres y mujeres con inicio en la sexta década de la vida y una duración de enfermedad de 6-9 años. No hay claros factores ambientales protectores o de riesgo dentro de los pocos estudios realizados (7-9).

Manifestaciones clínicas

El espectro de manifestaciones clínicas en las sinucleinopatías es variado incluyendo prácticamente todas las áreas: cognitivas, parkinsonismo, trastornos del sueño, cerebelosas, autonómicas y piramidales. El predominio y la evolución de estas características permiten su distinción y

diagnóstico, el que actualmente sigue siendo esencialmente clínico a pesar de los avances en técnicas de neuroimágenes y laboratorio.

La enfermedad de Parkinson tiene como signos cardinales la bradikinesia (100%), temblor de reposo (70%) y la rigidez (89-99%) asociándose la inestabilidad postural en etapas más avanzadas. La aparición de estos signos, especialmente si el inicio es unilateral, asociado a una convincente respuesta clínica a terapia con levodopa hacen muy planteable el diagnóstico. Sin embargo el diagnóstico clínico al ser comparado con el gold estándar, que es la anatomía patológica, habla de una concordancia de un 75%. Esta cifra puede elevarse a 90% al incluir el seguimiento a largo plazo por el mismo observador (9). Entre las manifestaciones no motoras de la EPI, se incluyen los trastornos sensitivos como disestesias en 40-50% y dolor en 50% de los pacientes, fatiga (2/3), alteraciones del sueño como la pérdida de estructura, somnolencia diurna, insomnio y trastorno conductual del sueño REM (15 a 30%.) Dentro de las manifestaciones psiquiátricas en estos pacientes, la depresión alcanza cifras de prevalencia de 43% y ansiedad de 30-40% (10-13). La prevalencia de

demencia en pacientes con EPI varía en los diferentes estudios debido a criterios de definición de demencia, duración de la enfermedad y métodos de selección de pacientes reportándose valores entre 15-41% (14).

En la DCL, el trastorno cognitivo es de inicio gradual y lenta progresión, caracterizado por alteración de funciones visuoespaciales, atención y fluencia verbal con cierto grado de conservación de la memoria en estados iniciales de enfermedad. Los pacientes con DCL tienen frecuentes alucinaciones visuales complejas y bajo componente acústico, con escenas de animales, duendes y criaturas supernaturales. La depresión alcanza una alta prevalencia con 40% de episodios depresivos severos, similar a la observada en EPI pero mayor a la observada en EA. Sobre el 70% de los pacientes presenta sintomatología parkinsoniana, de predominio axial, principalmente rigidez, bradikinesia e inestabilidad postural, raramente temblor. El trastorno conductual del sueño REM es muy frecuente y por lo general precede al compromiso cognitivo en años (15).

En la AMS, el parkinsonismo predomina en el 80% de los pacientes (subtipo AMS-P) y en el 20% restante

predomina el trastorno cerebeloso (subtipo AMS-C). El parkinsonismo se caracteriza por inestabilidad postural de inicio precoz, bradikinesia y rigidez con temblor postural y menos frecuentemente temblor de reposo. La disartria y distonía orofacial o cervical son frecuentes. En el subtipo AMS-C, la ataxia de la marcha y de extremidades, habla escandida y las alteraciones oculomotoras cerebelosas son características. La disautonomía es constante en ambos subtipos provocando inicialmente disfunción ortostática (68%) y urogenital caracterizada por incontinencia urinaria o retención y disfunción eréctil. La aparición del trastorno autonómico es mucho más precoz y severa comparativamente con la EPI (16,17).

Neuropatología

El hallazgo neuropatológico más importante en las sinucleinopatías lo constituyen los cuerpos de Lewy, descritos en 1912 por Friederich Lewy como inclusiones intracitoplasmáticas en el núcleo dorsal del vago y la sustancia innominada de pacientes con EPI. Tretiakoff en 1919 señala los cuerpos de Lewy en sustancia nigra son un marcador específico de la EPI. Al microscopio de luz se han dividido en

cuerpos de Lewy de tronco encéfalo, apareciendo como inclusiones circulares intracitoplasmáticas de 5-25 um de diámetro con un centro denso eosinofílico y un halo pálido periférico, y cuerpos de Lewy corticales que corresponden a inclusiones esféricas menos definidas y menor distinción entre centro y periferia, típicamente observables en áreas corticales. Ultraestructuralmente se componen de un centro denso de filamentos y material granular que es rodeado por filamentos intermedios de 7-20 nm de diámetro dispuestos radialmente. Los componentes primordiales de los cuerpos de Lewy son α -sinucleína y ubiquitina, encontrándose en menor cantidad, cromogranina A, sinaptofisina, proteína precursor amiloide, tubulina entre otros. A pesar que los cuerpos de Lewy pueden encontrarse en el 13% de ancianos cognitivamente normales es en la EPI en donde, además de la pérdida neuronal en sustancia nigra, alcanzan su máxima expresión principalmente en núcleo dorsal del vago, núcleos basal de Meynert, locus ceruleus, núcleo del rafe, núcleo mesencefálico de Edinger Westphal, corteza cerebral, bulbo olfatorio y algunos ganglios autonómicos (18,19).

En DCL, los cuerpos de Lewy se visualizan en corteza cerebral, especialmente en: giro cingulado, giro parahipocampal, neocorteza hipocampal, amígdala, núcleos de troncoencéfalo, particularmente sustancia negra y locus ceruleus. Numerosos trabajos han intentado establecer relación clinicopatológica con número y localización de cuerpos de Lewy. Es así como el predominio en troncoencéfalo se ha asociado a trastornos de movimiento, en sistema límbico se ha relacionado con psicosis, en la corteza con depresión. Otros, sin embargo no establecen ninguna relación (15,20).

La característica neuropatológica en la AMS son las inclusiones citoplasmáticas intragliales en forma de hoz que se visualizan en oligodendrocitos con técnicas antiubiquitina y anti α -sinucleína. Otros cambios patológicos que acompañan a las inclusiones intragliales son áreas de variable pérdida neuronal y gliosis astrocítica, inclusiones citoplasmáticas neuronales e inclusiones intranucleares oligodendrogiales como también neuronales (21).

Genética

La causa de la EPI es aún desconocida en gran medida. El persistente debate entre los factores ambientales y genéticos continúa, prevaleciendo la idea de una susceptibilidad genética que establece una vulnerabilidad selectiva a factores ambientales. La gran mayoría de los casos de EPI son idiopáticos, sin embargo en un bajo porcentaje de casos es posible encontrar una historia familiar, la mayoría de las veces con un patrón de transmisión autosómico dominante. Investigaciones en estos grupos familiares han arrojado diversos genes involucrados en la EP, el primero de ellos descrito en una familia Italiana caracterizada por parkinsonismo de inicio precoz con un promedio de edad de 46 años. La mutación se ubica en el gen de la α -sinucleína en el locus 4q21-q23 (Park 1) en posición 53. En el año 1998 se describe otra mutación puntual en el gen de α -sinucleína pero en posición 30, caracterizada por un menor grado de penetrancia y un inicio más tardío comparada con la mutación en posición 53. Otra mutación puntual en locus 4p14 en gen de la ubiquitin-carboxy-terminal hidrolasa (Park 5) que se relacionó con una forma de EP de transmisión autosómica dominante en una familia germana. Una forma

recesiva de la enfermedad ha sido descrita con inicio precoz, síntomas iniciales leves, lenta progresión y ausencia de cuerpos de Lewy. El gen responsable sería el 6q27 (Parkin) con el primer reporte realizado en familias japonesas y luego descrito en otras partes del mundo. La otra forma recesiva de la enfermedad se relaciona con gen DJ 1 (Park 7) caracterizada por EP de inicio precoz en familias de Holanda e Italia (22). Más de 15 mutaciones se han encontrado en el gen LRRK2, el cual sería responsable del 10% de los casos autosómicos dominantes y un número inferior de casos esporádicos.

La base genética en DCL se cree esta dada por dos partes: una base autosómica dominante descrita en la EP y un componente más importante no mendeliano similar al de la EA. Existen reportes que describen a la DCL como más frecuente entre hombres con genotipo APOE 4 (23).

En el caso de la AMS, no existe ninguna evidencia hasta la fecha de que corresponda a una enfermedad hereditaria, manejándose como un trastorno esporádico con factores ambientales desconocidos (17).

Tauopatías

El conjunto de enfermedades conocidas como tauopatías deriva del estudio neuropatológico de diferentes enfermedades neurodegenerativas que presentan cúmulos intraneuronales de proteína tau. La proteína tau pertenece a una familia de proteínas que se caracteriza por estar asociadas a microtúbulos y ser muy abundantes en el sistema nervioso central, donde se distribuyen especialmente en los axones (24). Se reconocen 2 formas de tau, las con dominios de 3 repeticiones (R3) y las con dominios de 4 repeticiones (R4) (25). Revisaremos a continuación las principales características de este grupo de enfermedades.

Epidemiología

El conjunto de enfermedades que se caracterizan por la presencia de depósitos de tau es extensa (tabla 1) y la epidemiología es variable en cada una de ellas. Basados en su prevalencia en la población general nos referiremos a las tauopatías más frecuentes.

Enfermedad de Alzheimer (EA): es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente en la población general y representa cerca del 60% del total de las demencias (26) y también es la tauopatía más frecuente (27). Se estima

que en la actualidad las demencias afectan a cerca de 24 millones de personas en el mundo, 15 millones de los cuales corresponden a EA y se espera que la prevalencia mundial se duplique cada 20 años (28). Esta tendencia no sólo afecta a los países industrializados, sino que también ocurre en los países en vías de desarrollo, los que concentran al mayor número de pacientes con esta enfermedad. Se presenta preferentemente en mayores de 65 años, siendo solo un 2% de los afectados menores a esta edad (29); se considera que la prevalencia por grupos de edad se duplica cada 5 años (29). La edad es el principal factor de riesgo para su aparición (26,28). La presencia de factores de riesgo vascular y del alelo apoE4 son también factores de riesgo aceptados universalmente (26).

Parálisis supranuclear progresiva (PSP): es la segunda tauopatía en frecuencia. Si bien en la actualidad se ha incluido en el complejo de degeneración lobar frontotemporal, dado su prevalencia y las características clínicas distintivas la abordaremos por separado. Su prevalencia se ha establecido entre 4.9 y 6.5 por 100,000 habitantes y la edad promedio de comienzo en los afectados es cercana a los 63 años (30). Tiende a

afectar más a hombres que a mujeres y la supervivencia en promedio desde el diagnóstico es cercana a los 9 años (30). Aparte de la edad no se reconocen otros factores de riesgo, aunque se han descrito polimorfismos y haplotipos en la región 17q21 que predispondrían a la PSP, sin embargo en muchos casos no están presentes (31). La presentación familiar de esta condición es muy infrecuente.

Complejo de la degeneración lobar fronto-temporal (FTLD): es la siguiente entidad en frecuencia entre las tauopatías. Una reciente revisión de consenso (32) propone clasificar a las FTLD en aquellas con inclusiones de proteína tau, a las que nos referiremos ahora y un segundo gran grupo con ausencia de dichos depósitos y presencia de cúmulos de proteína TDP-43 y positivas para ubiquitina (FTD-U), la mayoría de las cuales son secundarias a la mutación del gen de las progranulinas codificadas en el cromosoma 17 y que constituyen el mayor grupo de las demencias fronto-temporales (tabla 1) (25).

En el grupo con depósitos de tau, se incluye a enfermedades con predominio del compromiso cognitivo como la demencia de Pick, la afasia primaria progresiva no fluente y la demencia

semántica, otro grupo de enfermedades con predominio de parkinsonismo, como la ya mencionada PSP y la degeneración ganglionar córtico basal (CBGD) y a formas mixtas donde se ubica la demencia y parkinsonismo asociado a mutaciones del cromosoma 17 (FTD-17), también conocida como FTD con mutación del gen para la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT) (32).

La prevalencia de este complejo es muy variable en distintas series. Se ha estimado entre 3.6 y 15 por 100.000 habitantes. La enfermedad de Pick se ha estimado como la segunda causa de demencia en menores de 65 años y da cuenta del 6% a 12% de los casos de demencia en esa edad, igualando en este grupo a la EA (33). Su edad de comienzo es cercana a los 45 años y en cerca de un 30% a 45% de los casos existen antecedentes familiares de FTD (25).

Manifestaciones clínicas

El espectro de manifestaciones de las tauopatías es amplio, pero puede agruparse en 3 clases predominantes de síntomas. Manifestaciones cognitivas, conductuales y trastornos del movimiento, en especial parkinsonismo.

En la EA las manifestaciones cognitivas predominan en todo el curso de la enfermedad. Se caracteriza por la presencia inicial de compromiso de la memoria episódica, seguido por alteraciones del lenguaje, apraxia, agnosia, entre otros (26). Se ha estimado que el inicio del proceso degenerativo en la EA se sitúa 20 a 30 años antes de la aparición de los síntomas característicos (34). En esta etapa un grupo de los afectados presentarán manifestaciones sin compromiso significativo de su funcionalidad y son catalogados como portadores de deterioro cognitivo leve (MCI), un cuadro de pronóstico variable, en el que un 10% a 15% de los afectados convierten anualmente a demencia, la mayoría de ellos de tipo EA. Nuevos criterios recientemente propuestos permitirían discriminar de mejor manera aquellos sujetos en mayor riesgo de evolucionar desde un MCI a demencia (35).

En la PSP, en tanto, las manifestaciones clínicas suelen comenzar por las alteraciones del movimiento (36), en particular por el deterioro rápido y progresivo de la estabilidad postural, con caídas frecuentes, acompañado de rigidez axial con escasa rigidez de la musculatura apendicular, todo ello junto

con un compromiso progresivo de la motilidad ocular vertical, de inicio con dificultad en la mirada conjugada hacia abajo, seguido por grados variables de compromiso en todo el rango vertical (36,37), lo que puede ser vencido con los reflejos oculocefálicos, de donde se infiere el compromiso supranuclear de la parálisis de la mirada vertical (37). Estas manifestaciones se acompañan de grados variables de alteraciones cognitivas y conductuales, con un intenso compromiso de las funciones ejecutivas, signo de disfunción frontal, que puede aparecer precozmente en el curso de la PSP, con marcada apatía (30). También es posible que aparezcan apraxia palpebral y alteraciones autonómicas (37).

Complejo de la degeneración lobar fronto-temporal. Aquí revisaremos la enfermedad de Pick y la degeneración ganglionar córtico basal, por ser los principales exponentes de este grupo.

La enfermedad de Pick se caracteriza por el inicio insidioso de alteraciones conductuales, con confusión inicial en la orientación témporo-espacial, trastorno progresivo del lenguaje, lentitud del pensamiento, dificultad en la adaptación a situaciones novedosas, deterioro de los hábitos sociales, dificultad con la higiene personal, apatía

y alteraciones de la personalidad. Además dificultad en las secuencias motoras, perseveración motora, alteraciones de la marcha y reflejos de prensión y succión marcadamente liberados, todo lo anterior en distintos grados de intensidad. También pueden aparecer trastornos alimentarios e hipersexualidad durante la evolución.

La degeneración ganglionar córtico basal es un trastorno infrecuente, clínicamente se caracteriza por la presencia de bradicinesia y rigidez, ambas muy marcadas en intensidad y notoriamente asimétricas. Asociada a esto existe apraxia, la que condiciona inicialmente la mayor dificultad funcional. También se presenta con alteraciones del lenguaje, en forma de afasia, apraxia o disartria, acalculia y déficit sensitivos corticales, ya sea en forma de negligencia o la presencia de mano extraña, mioclonus cortical, posturas distónicas y alteraciones cognitivas y conductuales en grados variables. También es posible encontrar signos de primera motoneurona, como hiperreflexia y respuesta plantar extensora. Característicamente presentan signos de liberación frontal (reflejos arcaicos) (1,36).

Neuropatología

Las características neuropatológicas son las que definen a las tauopatías y a continuación detallamos sus aspectos más relevantes.

EA: Su característica microscópica central es la presencia de placas seniles o neuríticas, compuestas preferentemente de proteína beta amiloide y ovillos neurofibrilares, constituidos por depósito de proteína tau, isoforma R3. Todo ello preferentemente en las regiones mediales del lóbulo temporal y otras regiones de la corteza cerebral, asociado a la degeneración de sinapsis y neuronas (26). El rol de la proteína tau en la EA es incierto. La teoría más aceptada señala que por la pérdida del balance entre kinasas y fosfatasa neuronales se produciría una hiperfosforilación de la proteína tau, la que a su vez secuestraría a otras proteínas de unión a microtúbulos y generaría finalmente un desensamblaje de los microtúbulos con el consiguiente daño estructural y del flujo axonal (26).

PSP: en esta enfermedad existe compromiso neuropatológico tanto en corteza como en regiones subcorticales, en particular existe atrofia en núcleo subtalámico, globos pálido, colículo superior, regiones pretectales, sustancia

gris periacueductal, sustancia nigra y tegmento mesencefálico (30). También se ha descrito la presencia de compromiso de la médula espinal en algunos pacientes. Microscópicamente existe pérdida neuronal, gliosis y acumulación de proteína tau en las áreas descritas, en particular de la isoforma R4, formando ovillos neurofibrilares. Se distingue de la EA por la ausencia de placas seniles lo que también la distingue de la CBGD, la ausencia de cuerpos de Pick la diferencia de esa demencia (30,36).

Las FLTD con depósito de proteína tau se dividen en aquéllas con depósitos de la isoforma con 3 repeticiones del dominio de unión a microtúbulos (R3) en donde se encuentran esencialmente la enfermedad de Pick clásica y la demencia con parkinsonismo ligada al cromosoma 17 (FTD-17) y la con depósitos de la forma R4, en donde se encuentran la degeneración ganglionar córtico basal, algunas variantes de la FTD-17 y la PSP como se mencionó previamente (32). En la FLTD se observa microvacuolación y pérdida neuronal en todos los miembros de la familia, es por ello que el diagnóstico diferencial se sustenta en la inmunodetección con anticuerpos específicos contra amiloide beta, para

descartar enfermedad de Alzheimer, contra alfa sinucleína para descartar los cúmulos compuestos por esta proteína que son característicos de la enfermedad por cuerpos de Lewy y recientemente anticuerpos anti-TDP-43 para descartar las formas de FTD con mutaciones en las progranulinas, las enfermedades priónicas, que pueden confundir ocasionalmente el diagnóstico, también se identifican con anticuerpos específicos (32). En tanto, anticuerpos contra las isoformas R3 o R4 de la proteína tau permitirán distinguir entre los miembros de este grupo.

En la enfermedad de Pick se describe la presencia de inclusiones intraneuronales argirofílicas y tau positivas llamadas cuerpos de Pick y también cúmulos más pequeños en la glia de similares características conocidos como inclusiones de Pick (38), sin embargo, la presencia de ambas inclusiones están en duda como criterio necesario para el diagnóstico de la enfermedad (25,38).

Muy llamativo en el espectro neuropatológico de estas condiciones es que la coexistencia de otros acúmulos proteicos y en particular de alfa sinucleína es frecuente, tanto así que los propios cuerpos de Pick presentan marca para alfa sinucleína (38).

Genética

La EA de tipo familiar es una condición autonómica dominante que aparece en menores de 65 años. La variedad familiar da cuenta de menos del 1% de los casos. Los principales genes descritos para esta forma son las mutaciones del gen de la proteína precursora del amiloide (APP) y del gen de la presenilina 1 y 2. En los casos de presentación esporádica, el gen de la Apo E4, que codifica para una proteína involucrada en el transporte de colesterol a nivel cerebral, ha sido asociado con un aumento del riesgo de desarrollar EA entre 3 y 15 veces según si es heterocigoto u homocigoto respectivamente. El mecanismo de este mayor riesgo no ha sido establecido con claridad (26).

En el complejo FTLT se han descrito numerosas mutaciones. La primera, descrita en el cromosoma 17, daba cuenta del gen casante de la demencia frontotemporal asociada a parkinsonismo. Posteriormente este gen se ha caracterizado como el de proteína asociada a microtúbulos (MAPT). Numerosas mutaciones han sido descritas en el gen MAPT y se han asociado a casos de FTD y demencia de Pick familiar. La presencia del haplotipo H1 se reconoce como un

factor de riesgo para desarrollo de casos esporádicos de PSP y CBGD en algunas poblaciones. No existen casos reportados de mutaciones de MAPT que no produzcan patología propia de tauopatías. Existen reportes aislados de mutaciones del gen de la presenilina 1 que se han manifestado como tauopatía familiar en las cuales no ha sido posible encontrar mutaciones de MAPT, el significado de este hallazgo es aún incierto.

Discusión

La correcta clasificación de una enfermedad facilita la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados, así como también ayuda en la búsqueda de las causas y permite establecer un pronóstico clínico certero. Por lo anterior también es un paso fundamental al momento de realizar investigación terapéutica. En este artículo hemos presentado las principales características de las alfasinucleinopatías y las tauopatías. Como hemos podido observar las manifestaciones clínicas de ambos grupos de enfermedades son similares y las características neuropatológicas apoyadas en técnicas moleculares facilitan la clasificación de ella, aunque

no permiten una completa diferenciación en algunos casos.

Como hemos revisado, clínicamente las alfasinucleinopatías se caracterizan por presentar parkinsonismo, alteraciones cognitivas, con predominio de disfunción ejecutiva y manifestaciones conductuales en grados variables. Así, mientras que el parkinsonismo es predominante en la EP, la presencia de demencia en esta enfermedad es también muy frecuente, llegando a ser hasta seis veces mayor que la observada en controles de la misma edad, afectando hasta un 78% de los casos con seguimiento a largo plazo (39). La más clara sobreposición clínica entre parkinsonismo y demencia se observa en la DCL, una alfasinucleinopatía en la que el deterioro cognitivo es la manifestación cardinal. En las tauopatías, en tanto, la presencia de parkinsonismo y deterioro cognitivo también es frecuente. En la EA el compromiso cognitivo es la manifestación cardinal, existiendo parkinsonismo hasta en un tercio de los casos, mayoritariamente en etapas avanzadas. En la FTD-T, por otra parte la presencia de deterioro cognitivo y parkinsonismo coexisten en un alto porcentaje. En la PSP la inestabilidad postural y bradikinesia alcanza, dentro

del primer año de la enfermedad, un 69% y 22 % de los casos respectivamente, evidenciándose un franco síndrome parkinsoniano en un 94% de los casos a los 3 años de enfermedad (40) y a la presencia de parkinsonismo se agrega una alta incidencia de deterioro cognitivo, superior al 70% de los afectados en algunas series. Es evidente entonces que ambos grupos de enfermedades las características clínicas aisladas son insuficientes para una correcta diferenciación.

Desde el punto de vista bioquímico la interacción de proteína tau y α -sinucleína también es estrecha. Ambas sufren modificaciones metabólicas similares que incluyen hiperfosforilación, nitración y ubiquitinización. Estudios in vitro, han mostrado que α -sinucleína se une a tau y estimula su fosforilación. Al ser incubadas estas proteínas en forma separada, solo α -sinucleína forma agregados, mientras que la incubación simultánea resulta en agregados de ambas proteínas, planteándose la hipótesis que α -sinucleína es un promotor de la agregación de tau. La evidencia in vivo se observa en ratones transgénicos que sobreexpresan el gen Park 1 que muestran inclusiones + para

sinucleína y tau. La acumulación de A₂₄, uno de los productos constituyentes de placas A_β, favorecería a nivel experimental la agregación de oligómeros y polímeros de α -sinucleína. En ratones, los niveles de expresión del gen Park 1 son mayores si el ratón coexpresa también para acumulación de A₂₄ (41).

A nivel de la neuropatología los hallazgos predominantes en ambos grupos de enfermedades es la presencia de muerte neuronal en distintas regiones del encéfalo. Al evaluar la presencia de depósitos de proteínas se encuentra importante sobreposición. Es así como en el caso de la EA, la más frecuente tauopatía, se detectan depósitos conteniendo alfa sinucleína (cuerpos de Lewy) hasta en el 60% de los casos, muy superior al cerca de 15% observado en población normal. También se ha descrito alfasinucleína en la PSP y excepcionalmente en FTD-T. En el caso de la EP, la presencia de depósitos de proteína tau se ha demostrado hasta en un 43% de los casos, superior al 15% en población normal, al evaluar los casos de DCL, la presencia de tau en depósitos patológicos aparece hasta en un 87% de los casos. El análisis inmunohistoquímico revela que tau y

alfasinucleína co-localizan (coexisten) hasta en el 50% de los cuerpos de Lewy, dependiendo de la enfermedad de base y de la localización anatómica.

Los estudios en sujetos portadores de formas genéticas de EP también han revelado coexistencia de alfa sinucleína y tau en depósitos en diversas mutaciones como del gen de alfa sinucleína (Parkin) o del gen de dardarina (LRRK2). Así también las formas de EA genéticas muestran presencia de alfasinucleína en cuerpos de Lewy en amígdala cerebral hasta en el 60% de los casos.

Conclusiones

La clasificación molecular de las enfermedades neurodegenerativas en alfasinucleinopatías y tauopatías es un avance en la comprensión de estas patologías, que puede ayudar a esclarecer los mecanismos patogénicos involucrados y evaluar nuevas estrategias terapéuticas. Sin embargo, la sobreposición entre estas enfermedades, incluso a nivel neuropatológico y molecular sugiere la necesidad de avanzar más aún en encontrar métodos eficientes de clasificación en las patologías con neurodegeneración.

Enfermedad	Gen mutado	Cromosoma	Deposito proteina	Morfología	Clínica
*Taupatías+/-Amiloide					
-Demencia Frontotemporal y parkinsonismo (FTDP17)	MAPT	17q(Exon 10)	Tau(3+4R)	Atrofia cerebral FT, degeneración nigral, deposito tau en neuronas y glia.	Demencia, tno. conductual, afasia y parkinsonismo.
-Parálisis supranuclear progresiva	MAPT	Mutación Exon 10	Tau 4R	Degeneración de multiples sistemas, depósito Tau subcortical,	Parkinsonismo, demencia, parálisis mirada vertical.
-Degeneración Corticobasal	MAPT	Polimorfismo, H1/H1 genotipo	Tau 4R	Degeneración de múltiples sistemas, neuronas balonadas, placas de tau	Parkinsonismo, apraxia, demencia.
-Enfermedad de Alzheimer familiar	APP, PSEN1, PSEN2 Gen	21, 14, 1	Tau	Placas seniles y ovillos neurofibrilares en lóbulo temporal y otras areas corticales.	Demencia de inicio precoz
-Enfermedad de Alzheimer esporádica	APOE4	19	Tau	Placas seniles y ovillos neurofibrilares en lóbulo temporal y otras areas corticales. Deposito de B amiloide, Angiopatía amiloide.	Demencia progresiva compromiso de memoria episodica, afasia, apraxia y agnosia.
*Sinucleinopatías					
-Enfermedad de Parkinson familiar	Park1, 5,7, parkin, LRRK2	1,2,4,6,12	_ sinucleína	Degeneración estriatonigral y otros sistemas	Rigidez, bradicinesia, temblor
- Enfermedad de Parkinson esporádica.	¿?		_ sinucleína	Cuerpos de Lewy corticales y subcorticales, Degeneración nigral.	Rigidez, bradicinesia, temblor, inestabilidad y demencia.
-Demencia por cuerpos de Lewy	¿?	¿?	_ sinucleína	Cuerpos de Lewy corticales y subcorticales, degeneración nigral, patología de Alzheimer.	Demencia progresiva, parkinsonismo, alucinaciones visuales, sensibilidad a neurolépticos.
- Atrofia multisistémica	-----	Desconocido	_ sinucleína	Atrofia estriatonigral y olivopontocerebelosa, inclusiones gliales citoplasmáticas.	Parkinsonismo, ataxia, disautonomía.

Tabla 1 Clasificación de taupatías y sinucleinopatías

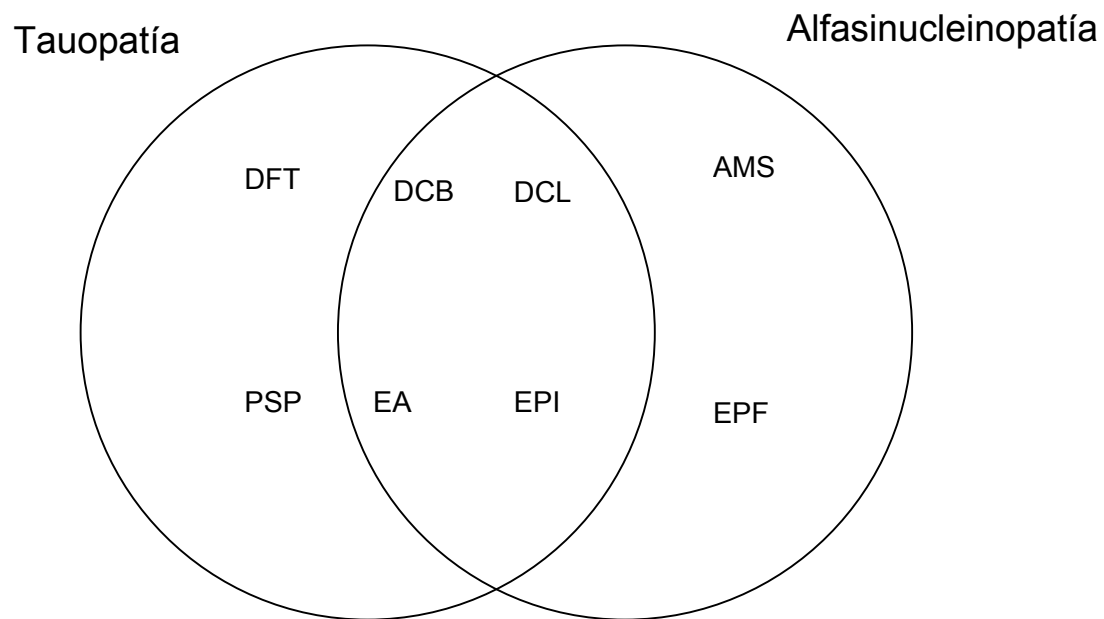


Figura 1: Diferenciación y sobreposición entre Tauopatías y Sinucleinopatías

DFT: Demencia frontotemporal, **PSP:** Parálisis supranuclear progresiva, **DCB:** Degeneración corticobasal

EA: Enfermedad de Alzheimer, **DCL:** demencia cuerpos de lewy, **EPI:** Enfermedad de Parkinson's idiomático **AMS:** Atrofia multisistémica, **EPF:** Enfermedad de Parkinson's familiar

Referencias

1. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology: New York. McGraw-Hill, 2005.
2. Cummings J, Hady J, Poncet M, Christien Y. Genotype - Proteotype - Phenotype Relationships in Neurodegenerative Diseases. Berlin, Springer, 2005.
3. Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003; 18: 19-31.
4. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Ann Neurol.* 1984; 16: 278-82.
5. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology.* 1998; 50: 1346-50.
6. McKeith IG, Galasko D, Wilcock GK, Byrne EJ. Lewy body dementia--diagnosis and treatment. *Br J Psychiatry.* 1995; 167: 709-17.
7. Hanna PA, Jankovic J, Kirkpatrick JB. Multiple system atrophy: the putative causative role of environmental toxins. *Arch Neurol.* 1999; 56: 90-4.
8. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet.* 1999; 354: 1771-5.
9. Tison F, Yekhlief F, Chrysostome V, Sourgen C. Prevalence of multiple system atrophy. *Lancet.* 2000; 355: 495-6.
10. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology.* 1998; 51:526-9.
11. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 443-54.
12. Friedman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurology.* 1993; 43: 2016-8.
13. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001; 16: 507-10.
14. Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, Marder K, Tang MX, Cote LJ, Stern Y. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. *Arch Neurol.* 1992; 49: 492-7.
15. McKeith IG. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. *J Alzheimers Dis.* 2006; 9: 417-23.
16. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain.* 1994; 117: 835-45.
17. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 93-103.
18. Jellinger KA. The pathology of Parkinson's disease. In: Calne DaC. ed. *Parkinson's Disease: Advances in Neurology.* vol 86. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
19. Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, Floriach-Robert M, Boeve BF, Ivnik RJ, et al. Neuropathology of cognitively normal elderly. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003; 62: 1087-95.

20. Greicius MD, Geschwind MD, Miller BL. Presenile dementia syndromes: an update on taxonomy and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72: 691-700.
21. Papp MI, Lantos PL. Accumulation of tubular structures in oligodendroglial and neuronal cells as the basic alteration in multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 1992; 107: 172-82.
22. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1560-7.
23. Rosenberg CK, Cummings TJ, Saunders AM, Widico C, McIntyre LM, Hulette CM. Dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2001; 102: 621-6.
24. Brandt R, Hundelt M, Shahani N. Tau alteration and neuronal degeneration in tauopathies: mechanisms and models. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1739: 331-54.
25. Bian H, Grossman M. Frontotemporal lobar degeneration: recent progress in antemortem diagnosis. *Acta Neuropathol*. 2007; 114: 23-9.
26. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006; 368: 387-403.
27. Korczyn AD, Vakhapova V. The prevention of the dementia epidemic. *J Neurol Sci*. 2007; 257: 2-4.
28. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry*. 2007; 20: 380-5.
29. Dementia. In: WHO, ed. *Neurological Disorders: Public Health Challenges*. Geneva: WHO press, 2006: 42-55.
30. Rampello L, Butta V, Raffaele R, Vecchio I, Battaglia G, Cormaci G, Alvano A. Progressive supranuclear palsy: a systematic review. *Neurobiol Dis*. 2005; 20:179-86.
31. Conrad C, Andreadis A, Trojanowski JQ, Dickson DW, Kang D, Chen X, et al. Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*. 1997; 41: 277-81.
32. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol*. 2007; 114: 5-22.
33. Kertesz A. Progress in clinical neurosciences: Frontotemporal dementia-pick's disease. *Can J Neurol Sci*. 2006; 33: 141-8.
34. Davies L, Wolska B, Hilbich C, et al. A4 amyloid protein deposition and the diagnosis of Alzheimer's disease: prevalence in aged brains determined by immunocytochemistry compared with conventional neuropathologic techniques. *Neurology* 1988; 38:1688-93.
35. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 734-46.
36. Litvan I, Campbell G, Mangone CA, et al. Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) from related disorders? A clinicopathological study. *Brain*. 1997; 120: 65-74.
37. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*. 1996; 47: 1-9.

38. Uchihara T, Ikeda K, Tsuchiya K. Pick body disease and Pick syndrome. *Neuropathology*. 2003; 23: 318-26.
39. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003; 60: 387-92.
40. Brusa A, Mancardi GL, Bugiani O. Progressive supranuclear palsy 1979: an overview. *Ital J Neurol Sci*. 1980; 1: 205-22.
41. Galpern WR, Lang AE. Interface between tauopathies and synucleinopathies: a tale of two proteins. *Ann Neurol*. 2006; 59: 449-58.